

DOCKET NO.: 279348US0PCT

JC20 Recd PCT/US 11 OCT 2003

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Ryouichi HOSHINO, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP04/05317

INTERNATIONAL FILING DATE: April 14, 2004

FOR: SOLID PREPARATION FOR ORAL USE

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2003-111482	16 April 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP04/05317.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

14.4.2004

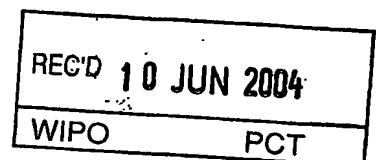
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月16日
Date of Application:

出願番号 特願2003-111482
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-111482]

出願人 杏林製薬株式会社
Applicant(s):

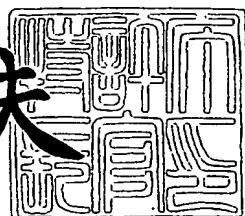


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 5月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 KP7317
【提出日】 平成15年 4月16日
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿
【発明者】
【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町386-2-1004
【氏名】 星野 良市
【発明者】
【住所又は居所】 群馬県館林市松原2-14-9
【氏名】 中嶋 堅
【発明者】
【住所又は居所】 埼玉県久喜市中央1-15-53-303
【氏名】 福田 守
【特許出願人】
【識別番号】 000001395
【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社
【代表者】 萩原 郁夫
【代理人】
【識別番号】 100063484
【弁理士】
【氏名又は名称】 箕浦 清
【電話番号】 03-5215-2148
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 000228
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704244

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口固形製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (S)-2-[3-[N-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル]カルバモイル]-4-メトキシベンジル]ブタン酸 (KRP-101) を有効成分とし、KRP-101と製剤担体とからなる経口固形製剤。

【請求項2】 製剤担体が、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤あるいはこれらとコーティング剤からなる請求項1記載の経口固形製剤。

【請求項3】 賦形剤が、乳糖及び／または結晶セルロース、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、コーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／またはカルナウバロウからなる請求項1または2記載の経口固形製剤。

【請求項4】 KRP-101に対し賦形剤による複数段階の混合希釈を繰り返して得られる混合粉末に賦形剤と崩壊剤および滑沢剤を添加してKRP-101が1%未満の混合粉末を顆粒化してなる請求項1から3までのいずれか1項記載の経口固形製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高脂血症薬として期待される (S)-2-[3-[N-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル]カルバモイル]-4-メトキシベンジル]ブタン酸 (以下KRP-101と略す) の微量粉末を服用が容易な経口錠剤とする経口固形製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

【特許文献1】特開2001-55367

【0003】

KRP-101は、置換フェニルプロピオン酸誘導体として公知であり（【特許文献1】）、ヒトペルオキシゾーム増殖活性化受容体（PPARと略す）アゴ

ニスト活性を示し、コレステロール及び中性脂質の双方に対し低下作用を有する高脂血症薬として開発中である。KRP-101の臨床試験を実施するにあたり、微量な有効成分の含量が均一で、定量的かつ容易に服用することができる経口固形製剤は具現化されていなかった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、KRP-101を臨床適用するにあたり、微量な有効成分を均一に含有し、かつ定量的に服用することができる取扱いが容易な経口固形製剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはKRP-101を臨床適用するにあたり、微量な有効成分を均一に含有し、かつ定量的に服用することができる経口固形製剤を調製し、本発明を完成したものである。本発明の経口固形製剤とは微量のKRP-101と製剤担体（賦形剤、崩壊剤、滑沢剤またはこれらとコーティング剤）を配合し、造粒またはこれに引続いて打錠及びコーティングして調製された有効成分を均一かつ定量的に含有する経口固形製剤（錠剤）である。

【0006】

すなわち、本発明は、

- 1) KRP-101を有効成分とし、KRP-101と製剤担体とからなる経口固形製剤；
- 2) 製剤担体が、賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤あるいはこれらとコーティング剤からなる1)に記載の経口固形製剤；
- 3) 賦形剤が、乳糖及び／または結晶セルロース、崩壊剤として低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム、コーティング剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース及び／またはカルナウバロウからなる1)または2)に記載の経口固形製剤。
- 4) KPR-101に対し賦形剤による複数段階の混合希釈を繰り返して得られる混合粉末に賦形剤と崩壊剤および滑沢剤を添加してKRP-101が1%未満

の混合粉末を顆粒化してなる1)から3)までのいずれか1項に記載の経口固形製剤；

に関するものである。

【0007】

本発明によれば、微量のKRP-101の粉末を製剤担体と配合し錠剤とすることにより、定量的に服用することが容易な製剤が提供されるものである。またKRP-101は、主として物理的あるいは物理化学的な処理（例えば粉碎、溶解あるいは固体分散体など）を施すことなく、粉末中に少量含有する凝集物を開きが177ミクロンの篩で強制的に押し出して通過させることで、有効成分を均一かつ定量的に含有する安定性に優れた製剤が提供されるものである。

【0008】

本発明の製剤の製造方法は、粉末状もしくは微粉末状のKRP-101に賦形剤（例えば、乳糖、ブドウ糖などの糖類、D-ソルビトール、マンニトールなどの糖アルコール類、結晶セルロースなどのセルロース類、トウモロコシデンプンなどの澱粉類などで、好ましくは乳糖及び結晶セルロース）及び崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、メチルセルロースなどのセルロース類、クロスボビドン、部分アルファー化デンプンなどで、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）と滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化油などで、好ましくはステアリン酸マグネシウム）を混合して乾式造粒する。得られた造粒物を打錠し、この錠剤にコーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース類、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ）を施すことにより、一層服用しやすい経口固形製剤（錠剤）が得られる。

【0009】

一錠中に含有する有効成分の均一性をより高めた経口固形製剤を調製するには、KRP-101と賦形剤の混合操作において、最初にKRP-101 1重量

部に対して、賦形剤を4重量部（KRP-101の含量として20%）の割合で混ぜる。更にこの混合末1重量部に対して、賦形剤を1重量部（KRP-101の含量として10%）の割合で混ぜたのち、得られた混合物に残りの賦形剤、崩壊剤及び滑沢剤を混合し、所望の有効成分含量（KRP-101として1%未満）を有する混合末を調製する。この混合末を乾式造粒し、得られた顆粒を打錠し、更にコーティングすることにより、一錠中に含有する有効成分の均一性をより高めた経口固形製剤が得られる。

【0010】

こうして得られた錠剤は、KRP-101含有量が一錠当り1mg～0.025mgほどの微量であっても均一に含有させることができ、定量的に経口服用することができる。

【0011】

【実施例】

以下実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0012】

<実施例1>

177ミクロンの篩で篩過したKRP-101 11gと乳糖（75μm篩過品）44gを攪拌混合機（岡田精工（株）、メカノミルMM-10N型）で20分間混合した。更に乳糖（75μm篩過品）55gを加えて20分間混合した。得られた混合末80gに、乳糖（75μm篩過品）725.6gと結晶セルロース265.6g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース120gを添加し、ハイスピードミキサー（深江工業（株）FGS-5型）で10分間混合した。更にステアリン酸マグネシウム8.8gを添加し5分間混合した。得られた混合末をローラーコンパクター（フロイント産業（株）、TF-MINI型）で100kgf/cm²の圧力で薄片状に成形し、この成形物をロールグラニュレーター（日本グラニュレーター（株）、GRN-T-54-S型）で破碎し顆粒を得た。この顆粒を、打錠機（（株）畑鉄工所 HT-APP18SS-II型）で圧縮成形し、1錠150mgで直径7mm曲率半径9mmの形状を有する素錠を得た。得

られた素錠1錠に対してヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 5mgを水57.5mgに溶解した液をコーティングし、更にカルナウバロウ0.001mgを加えて混合し、KRP-101 1mgを含有するフィルムコーティング錠を得た。

【0013】

<実施例2>

177ミクロンの篩で篩過したKRP-101 11gと乳糖(75μm篩過品)44gを攪拌混合機(岡田精工(株)、メカノミルMM-10N型)で20分間混合した。更に乳糖(75μm篩過品)55gを加えて20分間混合した。更に混合末8gに、乳糖(75μm篩過品)795.2gと結晶セルロース268g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース120gを添加し、ハイスピードミキサー(深江工業(株)FSGS-5型)で10分間混合した。更にステアリン酸マグネシウム8.8gを添加し5分間混合した。得られた混合末をローラーコンパクター(フロイント産業(株)、TF-MINI型)で100kgf/cm²の圧力で薄片状に成形し、この成形物をロールグラニュレーター(日本グラニュレーター(株)、GRN-T-54-S型)で破碎し顆粒を得た。この顆粒を、打錠機((株)畑鉄工所 HT-AP18SS-II型)で圧縮成形し、1錠150mgで直徑7mm曲率半径9mmの形状を有する素錠を得た。得られた素錠1錠に対して水57.5mgにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 5mgを水57.5mgに溶解した液をコーティングし、更にカルナウバロウ0.001mgを加えて混合し、KRP-101 0.1mgを含有するフィルムコーティング錠を得た。

【0014】

<実施例3>

177ミクロンの篩で篩過したKRP-101 11gと乳糖(75μm篩過品)44gを攪拌混合機(岡田精工(株)、メカノミルMM-10N型)で20分間混合した。更に乳糖(75μm篩過品)55gを加えて20分間混合した。得られた混合末2gに、乳糖(75μm篩過品)801.2gと結晶セルロース268g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース120gを添加し、ハイスピ

ードミキサー（深江工業（株）FSGS-5型）で10分間混合した。更にステアリン酸マグネシウム8.8gを添加し5分間混合した。得られた混合末をローラーコンパクター（フロイント産業（株）、TF-MINI型）で100kgf/cm²の圧力で薄片状に成形し、この成形物をロールグラニュレーター（日本グラニュレーター（株）、GRN-T-54-S型）で破碎し顆粒を得た。この顆粒を、打錠機（（株）畠鉄工所 HT-AP18SS-II型）で圧縮成形し、1錠150mgで直径7mm曲率半径9mmの形状を有する素錠を得た。得られた素錠1錠に対してヒドロキシプロピルメチルセルロース2910 5mgを水57.4mgに溶解した液をコーティングし、更にカルナウバロウ0.001mgを加えて混合し、KRP-101 0.025mgを含有するフィルムコーティング錠を得た。

【0015】

<実験例1>

各実施例で得られた錠剤について、第十三改正日本薬局方の含量均一性試験に従って試験を行った結果、いずれも規格適となる均一な製剤が得られた。結果を表1に示す。

【0016】

【表1】

(表1) · KRP-101錠の含量均一性試験結果

	実施例1	実施例2	実施例3
平均値(%)	95.3	94.6	93.6
範囲(%)	94.3~97.0	93.2~96.7	92.5~94.7
判定値(%)	6.6	7.8	8.0

判定値:15%以下は規格に適合する

【0017】

<実験例2>

各実施例で得られた錠剤について、第十三改正日本薬局方の溶出試験法（パドル法50回転、試験液：薄めたpH6.8のリン酸塩緩衝液900mL）に従って

試験を行った結果、いずれも30分間で80%以上の溶出率を示す良好な製剤が得られた。結果を図1に示す。

【0018】

<実験例3>

各実施例で得られた素錠の物性について、錠剤硬度、摩損試験及び崩壊試験（試験液：水）を行った結果、いずれも良好な物性を示した。結果を表2に示す。

【0019】

【表2】

(表2) KRP-101錠(素錠)の物性測定結果

	実施例1	実施例2	実施例3
硬度 kg	4.32	3.80	4.71
摩損度 %	0.1	0.2	0.1
崩壊試験	0'33"	0'30"	0'26"

【0020】

<実験例4>

雄性ビーグル犬に、実施例1で得られた錠剤1錠を経口投与又はKRP-101を0.5mg/Kg静脈内投与し、各々投与後24時間までの血漿中KRP-101の濃度推移を調べた。その結果、実施例1で得られた錠剤のバイオアベイラビリティーは、85%と良好な消化管吸収性を示すことが確認された。結果を表3に示す。

【0021】

【表3】

(表3) 雄性ピーグル犬における経口投与及び静脈投与後の血漿中KRP-101の薬物速度論パラメータ

	Cmax (ng/ml)	Tmax (hours)	T1/2 (hours)	AUC (ng*hour/ml)	バイオアベイラビリティ (%)
静脈内投与	—	—	2.2	1354	—
実施例1	224	2.7	3.2	1191	85

Cmax : 最高血中濃度 ; Tmax : 最高血中濃度到達時間 ;

T1/2 : 血中半減期 ; AUC : 血中濃度下面積

【0022】

【発明の効果】

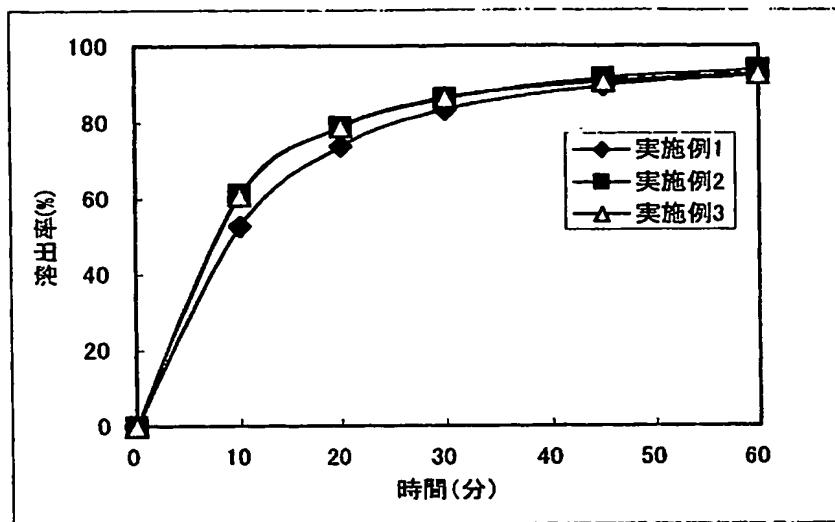
本発明によって、高脂血症薬として期待されるKRP-101の経口固形製剤が提供された。KRP-101を臨床適用するにあたり、粉末のままではごく微量であるため、定量的な服用及び取扱いが困難であったが、製剤担体と配合し錠剤化することで、有効成分含量が均一で、取扱いが容易な経口固形製剤が調製でき、定量的にかつ簡便に服用することが可能となった。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の実験例3で行った各実施例錠剤の溶出試験結果を示す。

【書類名】 図面

【図1】



(図1) 溶出試験結果

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高脂血症薬として期待される (S) - 2 - [3 - [N - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンジル]カルバモイル] - 4 - メトキシベンジル]ブタン酸（以下KRP-101と略す）を臨床適用するにあたり、微量な有効成分を均一に含有し、かつ定量的に服用することができる取扱いが容易な経口固形製剤を提供することである。

【解決手段】 微量のKRP-101と製剤担体（賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤）を配合し、造粒、打錠及びコーティングして調製することによって、有効成分を均一かつ定量的に含有する経口固形製剤（錠剤）が提供された。

【選択図】 なし

特願 2003-111482

出願人履歴情報

識別番号

[000001395]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

氏 名

杏林製薬株式会社